

**Universitat de Lleida**  
Facultat de Medicina

Grau de Nutrició Humana i Dietètica

# Associació entre Dèficit de Vitamina D i Retinopatia Diabètica

Treball Final de Grau

**Curs 2014 -2015**

**Autora:** M. Isabel Perea Jou

**Tutors:** Núria Alcubierre Calvo  
José Serrano Casasola

**Lleida, 1 de setembre de 2015**

# **Associació entre Dèficit de Vitamina D i Retinopatia Diabètica**

Treball Final de Grau presentat per M. Isabel Perea Jou

Tutoritzat per **Núria Alcubierre Calvo i José Serrano Casasola**

## **Agraïments**

*Vull agrair a la Universitat de Lleida i a l'Hospital Arnau de Vilanova les facilitats que m'han donat per dur a terme aquest treball. Al meu cotutor Dr. José Serrano Casasola per haver respòs a totes les meves consultes sempre que l'he necessitat. A la Neus Cerdà Ros per les seves lliçons d'estadística. A la meva tutora Núria Alcubierre Calvo per animar-me a realitzar aquest treball final de grau, i per la seva disponibilitat i recolzament durant tot el seu procés d'elaboració.*

*Finalment, gràcies a la meva família per estar sempre amb mi.*

## Índex

---

	Pàg.
Llistat d'abreviatures.....	4
Resum.....	5
Resumen.....	6
Abstract.....	7
1. Introducció.....	8
2. Hipòtesi i objectius.....	10
2.1. Hipòtesi.....	10
2.2. Objectius.....	10
3. Metodologia.....	11
3.1. Tipus d'estudi.....	11
3.2. Participants.....	11
3.3. Variables.....	12
3.4. Obtenció de dades.....	12
3.5. Anàlisi estadística.....	14
4. Resultats.....	15
5. Discussió.....	23
6. Conclusió.....	27
7. Bibliografia.....	28

## Llistat d'abreviatures

---

1,25(OH)D	1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub> o calcitriol
25(OH)D	25-hidroxivitamina D <sub>3</sub>
DM2	Diabetis mellitus tipus 2
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat
IMC	Índex de massa corporal
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat
NRD	No retinopatia diabètica
PTH	Parathormona
RD	Retinopatia diabètica
VDR	Receptor de vitamina D

## Resum

---

**Introducció:** S'atribueix un efecte inhibidor de la vitamina D en la proliferació de cèl·lules endotelials a la retina, major causa de la retinopatia, complicació tardana de la diabetis. Els estudis que ho pretenen provar són escassos.

**Objectiu:** Analitzar la possible associació entre la vitamina D en sang i la retinopatia diabètica en pacients amb diabetis tipus 2.

**Metodologia:** En un estudi pilot descriptiu transversal es van seleccionar 88 pacients de forma aleatòria equilibrada compensada per sexe i grup (44 pacients amb retinopatia diabètica i 44 sense segons avaluació oftalmològica). Es van excloure subjectes amb altres complicacions tardanes de la diabetis avançada per evitar biaixos de confusió.

**Resultats:** Les persones amb retinopatia feia més temps que eren diabètics, tenien concentracions d'hemoglobina glicosilada superiors i la relació dels seus nivells d'albumina-creatinina en orina era superior; també eren més freqüents en els tractaments d'antihipertensius i d'insulina. No es van observar diferències estadísticament significatives en els nivells sèrics de vitamina 25(OH)D. La primavera, l'estiu i la tardor van resultar, com a categories de l'època de presa de mostra, protectores de presentar dèficit sever de vitamina 25(OH)D respecte de l'hivern.

**Conclusió:** Aquest estudi no troba cap associació entre la vitamina D en sang i la retinopatia diabètica en pacients amb DM2 sense altra complicació vascular coneguda.

**Paraules clau:** diabetis, retinopatia, vitamina D

## Resumen

---

**Introducción:** A la vitamina D se le atribuye un efecto inhibidor de la proliferación de células endoteliales en la retina, mayor causa de la retinopatía, complicación tardía de la diabetes. Los estudios que lo pretenden probar son escasos.

**Objetivo:** Analizar la posible asociación entre la vitamina D en sangre y la retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2.

**Metodología:** En un estudio piloto descriptivo transversal se seleccionaron 88 pacientes de forma aleatoria equilibrada compensada por sexo y grupo (44 pacientes con retinopatía diabética y 44 sin, según evaluación oftalmológica). Se excluyeron sujetos con otras complicaciones tardías de la diabetes avanzada para evitar sesgos de confusión.

**Resultados:** Las personas con retinopatía hacía más tiempo que eran diabéticos, tenían concentraciones de hemoglobina glicosilada superiores y la relación de sus niveles de albúmina-creatinina en orina era mayor; también eran más frecuentes en los tratamientos de antihipertensivos y de insulina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de vitamina 25(OH)D. Primavera, verano y otoño resultaron, como categorías de la época de toma de muestra, protectoras de presentar déficit severo de vitamina 25(OH)D respecto del invierno.

**Conclusión:** Este estudio no encuentra ninguna asociación entre la vitamina D en sangre y la retinopatía diabética en pacientes con DM2 sin otra complicación vascular conocida.

Palabras clave: diabetes, retinopatía, vitamina D

## Abstract

---

**Introduction:** Vitamin D is thought to be an effective inhibitor of endothelial cell proliferation in the retina, a major cause of retinopathy, a delayed complication of diabetes. There are, however, few studies that attempt to prove it.

**Objective:** To analyse the possible relationship between blood vitamin D levels and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes.

**Methodology:** A descriptive cross-sectional pilot study was devised for which 88 patients were selected at random, balanced by sex and grouping (44 and 44 patients with and without retinopathy, respectively, as assessed by an ophthalmologist). Subjects with advanced late diabetic complications were excluded to avoid confusing biases.

**Results:** People with retinopathy had had diabetes for longer, they had higher concentrations of glycosylated haemoglobin and their urine albumin to creatinine ratio was higher. They also received more frequent insulin and antihypertensive treatments. No significant differences were observed in levels of blood vitamin 25(OH)D. When comparing sampling times, spring, summer and autumn proved to protect against severe deficit of vitamin 25(OH)D relative to winter.

**Conclusion:** This study found no correlation between vitamin D levels and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes and no other known vascular complications.

**Key words:** diabetes, retinopathy, vitamin D



## 1. Introducció

---

A Espanya, segons l'Organització Nacional de Cecs (ONCE), el 6,5% del total dels seus afiliats té retinopatia diabètica (RD), ocupant el sisè lloc entre les causes més freqüents de ceguera o de disminució de la visió<sup>1</sup>. Tot i que en les últimes dècades s'aprecia una disminució de la prevalença general de la RD a Espanya i Catalunya<sup>2-4</sup>, encara es situa en un 8,6% entre els subjectes amb diabetis tipus 2 (DM2)<sup>4</sup>.

La vitamina D, coneguda pel seu rol de promoure l'absorció de calci i fòsfor, es troba en la natura en dues formes: ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> en els vegetals, i colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub> en els animals. En els humans, la majoria de la vitamina prové de la transformació cutània del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol en presència de llum solar. A més, també prové dels aliments, en especial dels olis de peix. A mesura que la vitamina D<sub>3</sub> es sintetitza, s'allibera a l'espai extracel·lular i penetra a la xarxa vascular de la dermis. Unida a la proteïna transportadora de vitamina D, el colecalciferol arriba al fetge. Tant l'ergocalciferol com el calciferol de la dieta també arriben via sanguínia al fetge. En aquest òrgan té lloc la primera hidroxilació en la posició 25 de la molècula, mitjançant l'enzim 25-hidroxilasa. La 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [25(OH)D] formada passa a la sang, i unida a la proteïna transportadora arriba al ronyó. Al túbul renal proximal és hidroxilada en la posició 1, mitjançant la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, i dóna lloc a la vitamina activa: 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D] o calcitriol. Aquest calcitriol funciona com una hormona, que circula per la sang per estimular diversos components del sistema de transport de calci en la mucosa intestinal. El resultat net és que augmenta l'absorció activa de calci i l'eficiència de la mateixa<sup>5</sup>. A més dels teixits involucrats en la homeòstasi del calci, més de 30 teixits contenen receptors de calcitriol<sup>6,7</sup>. Aquest, també per via sanguínia, arriba als teixits diana, on activa o reprimeix diversos gens a través d'un receptor específic que pertany a la superfamília de receptors nuclears hormonals, la proteïna coneguda com "vitamina D receptora" (VDR). Junts, calcitriol i VDR, dins del nucli de la cèl·lula, inicien una cascada d'interaccions moleculars que modulen la transcripció de gens específics. Estudis en animals van informar dels efectes inhibidors de l'administració de vitamina D en la

inflamació i proliferació de cèl·lules endotelials. Sobre aquestes cèl·lules, el calcitriol frena l'angiogènesi inhibint-ne la proliferació, però afavorint-ne la diferenciació. Tot i que aquests estudis van mesurar les cèl·lules endotelials derivades de la còrnia, de la mama, i de teixits aòrtics<sup>8-10</sup>, un estudi va desvetllar el possible efecte inhibidor del calcitriol en la proliferació de cèl·lules endotelials a la retina, que és la major causa de retinopatia severa<sup>11</sup>. Més recentment, un estudi amb rates dona evidència científica de l'efecte preventiu de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en el desenvolupament de la RD<sup>12</sup>.

Entre els estudis en humans, hi ha controvèrsia en el rol de la vitamina 25(OH)D en la retinopatia dels subjectes amb diabetis tipus 1<sup>13-15</sup>. Pel que fa als afectats de DM2, els estudis mostren l'existència d'una associació significativa entre nivells insuficients de vitamina 25(OH)D i la presència<sup>16,17</sup> i/o severitat<sup>18-23</sup> de la retinopatia. Més enllà, un estudi de revisió suggereix la deficiència de vitamina 25(OH)D com un factor de risc del desenvolupament de DM2<sup>24</sup>.

Donat el paper establert de la vitamina 25(OH)D en la salut vascular i l'alta prevalença de nivells inadequats d'aquesta vitamina en els humans adults<sup>25,26</sup> i donat que pocs estudis incloïen la possible relació entre la vitamina 25(OH)D i la presència de RD en pacients diabètics tipus 2, l'objectiu del present estudi va ser analitzar la possible associació entre la vitamina D en sèrum [25(OH)D] i la retinopatia diabètica en pacients diabètics tipus 2 del nostre entorn.

## **2. Hipòtesi i Objectius**

---

### ***2.1. Hipòtesi***

El dèficit de vitamina 25(OH)D s'associa amb un augment en la incidència de retinopatia diabètica en els pacients diabetis mellitus tipus 2.

### ***2.2. Objectius***

El present treball final de grau s'ha plantejat com un estudi pilot en una submostra d'un conjunt més nombrós de pacients diabètics tipus 2 a Catalunya amb els següents objectius:

- Analitzar la possible associació entre la vitamina 25(OH)D en sang i la retinopatia diabètica en pacients amb diabetis tipus 2.

### **3. Metodologia**

---

#### **3.1. Tipus d'estudi**

Fou dissenyat un estudi descriptiu transversal plantejat com un estudi pilot per a obtenir una anàlisi prèvia de les dades, ja que no n'existien d'anteriors a Europa per al tipus de pacients que es descriuen a continuació.

#### **3.2. Participants**

Els participants de l'estudi foren pacients identificats a partir d'un estudi prospectiu sobre les característiques diferencials entre pacients diabètics tipus 2, amb i sense retinopatia. L'estudi es va realitzar a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida (Espanya), centre de referència terciari d'Oftalmologia i Endocrinologia a la regió. D'un total de 299 subjectes, se'n van poder avaluar 283 amb dades completes. L'estudi pilot estava format per 88 pacients seleccionats de forma aleatòria equilibrada compensada per sexe i grup (RD i NRD) amb el programa informàtic SPSS Statistics v. 22.

Els criteris d'inclusió dels participants foren pacients diabètics tipus 2, amb i sense retinopatia. Els pacients sense retinopatia tenien una relació albúmina-creatinina normal ( $<20$  mg/g) i aquells amb retinopatia no tenien macroalbuminúria (relació albúmina-creatinina  $<300$  mg/g).

Es van excloure els pacients que tenien alguna complicació cardiovascular coneguda (malaltia coronària, malaltia cerebrovascular o malaltia arterial perifèrica) o malaltia del peu diabètic, donat que l'objecte de l'estudi inicial era avaluar la influència de la retinopatia en la qualitat de vida i la satisfacció amb el tractament de pacients diabètics tipus 2 sense altres complicacions majors tardanes de la diabetis que poguessin interferir en el resultat<sup>27</sup>; també es van excloure els pacients que estaven prenent suplementes orals que contenien vitamina D i/o calci.

Tots van ser sotmesos a una avaluació clínica i de laboratori completa al servei d'Endocrinologia i Nutrició (SEIN) de l'Hospital Arnau de Vilanova.

### **3.3. Variables**

Es van seleccionar les dades demogràfiques i clíniques rellevants per al bon desenvolupament de l'estudi: sexe, edat, índex de massa corporal (IMC), duració de la diabetis, tabaquisme, activitat física, % d'hemoglobina glucosilada en sang (HbA1c), nivells sèrics de colesterol total, triglicèrids, colesterol LDL, colesterol HDL, creatinina, parathormona (PTH), calci, fosfat i vitamina 25(OH)D, quocient albúmina/creatinina en orina, època de presa de mostra, tractament amb insulina, tractament hipolipemiant, tractament antihipertensiu, ingesta diària de vitamina D i ingesta de calci.

### **3.4. Obtenció de dades**

Les mostres de sang i orina es van obtenir en dejú. Per determinar les variables bioquímiques en sang i orina es van utilitzar procediments estàndard de laboratori amb un analitzador Hitachi Modular DDPP (Roche Diagnostics, Indianapolis, EUA). Es va mesurar la pressió arterial en posició asseguda després de descansar durant 10 minuts. La hipertensió o la dislipèmia es va considerar present quan el pacient estava essent tractat amb medicaments antihipertensius o hipolipemiants, respectivament. El pes i l'alçada es van calcular per mètodes estandarditzats, i després es va calcular l'IMC (expressat en  $\text{kg/m}^2$ ). L'HbA1c es va mesurar amb un analitzador HPLC Variant II Turbo (Bio-RAD, Hercules, EUA). La PTH total es va determinar mitjançant immunoassaig d'electroquimioluminescència amb un analitzador Elecsys E170 (Roche Diagnostics, Indianapolis, EUA), amb una variabilitat intra i interassaig del 2,2% i 6%, respectivament. Les concentracions sèriques de vitamina 25(OH)D es van mesurar mitjançant un immunoassaig quimioluminescent de micropartícules amb un analitzador Architect i2000SR (Abbott Diagnostics, Lake Forest, EUA), amb una variabilitat intra i interassaig del 2,3% i 6,2%, respectivament. La data de les proves de sang es va utilitzar per classificar

l'època de l'avaluació, de la següent forma: hivern (gener-març), primavera (abril-juny), estiu (juliol-setembre) i tardor (octubre-desembre).

Un oftalmòleg experimentat va explorar la retina i va classificar l'estat de retinopatia d'acord amb una classificació acceptada internacionalment<sup>28</sup> segons la qual:

- Sense RD: clínicament no es troben alteracions.
- Amb RD: des de presència de microaneurismes i/o hemorràgies intraretinianes i/o exsudats i/o tortuositat venosa fins a presència d'hemorràgies al vitri o preretinianes o neovascularització de localització i extensió variable.

Per avaluar l'activitat física, es va utilitzar el concepte de temps de lleure actiu, el qual defineix com a persona sedentària aquella que gasta menys del 10% de la seva despesa energètica diària realitzant qualsevol activitat física que requereix almenys 4 METs (despesa d'activitat física igual o superior a caminar durant 30 minuts a pas lleuger)<sup>29</sup>; això ens va permetre classificar cada subjecte com a sedentari o actiu.

La ingesta dietètica de vitamina D i de calci es van mesurar mitjançant un qüestionari semiquantitatiu de freqüència alimentària validat (disponible a: <http://bibliodieta.umh.es/files/2011/07/CFA101.pdf>)<sup>30</sup>. Els continguts de vitamina D i calci de la ingesta es van obtenir de les taules de composició dels aliments de l'US Department of Agriculture<sup>31</sup> complementades per fonts espanyoles<sup>30</sup>.

Els registres mèdics van ser revisats per descartar qualsevol esdeveniment cardiovascular conegut.

El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica local, de conformitat amb la Declaració d'Hèlsinki. Tots els participants van signar el consentiment informat un cop llegit l'informe escrit.

### **3.5. Anàlisi estadística**

Es van calcular la mitjana i la seva desviació estàndard per les variables quantitatives i la freqüència absoluta i relativa (en percentatges) per les variables qualitatives. Per mesurar la relació entre variables quantitatives i qualitatives de l'estudi es va procedir a realitzar una anàlisi bivariant mitjançant la prova paramètrica t-Student (per variables amb comportament normal) o la prova no paramètrica U de Mann-Whitney (per variables no normals). Per mirar la normalitat de les variables quantitatives es va utilitzar la prova Kolmogorov-Smirnov. Per a la comparació de variables qualitatives es va utilitzar el test  $\chi^2$  de Pearson. Per avaluar la relació lineal entre dues variables numèriques es va utilitzar la correlació de Pearson.

Més enllà, un cop establertes les relacions entre les variables, i per analitzar si la retinopatia era un factor important pel dèficit de la vitamina 25(OH)D, es va utilitzar un model de regressió logística. La deficiència de vitamina 25(OH)D es va analitzar per establir una divisió adequada dels nivells sèrics per aquest propòsit. En l'anàlisi de regressió logística multivariant es van incloure aquelles variables, que un cop realitzat l'anàlisi bivariant, estaven relacionades amb la variable dependent, a més de la variable retinopatia. El model final es va obtenir únicament amb les variables significatives. En totes les anàlisis es va establir un error de tipus I o  $\alpha$  del 5% amb una significació estadística quan els valors foren inferiors a 0,05. L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el paquet SPSS Statistics v.22.

#### 4. Resultats

---

La taula 1 mostra els resultats de les diferents variables de l'estudi i les diferències entre pacients amb i sense retinopatia. Les persones amb retinopatia feia més temps que eren diabètics, tenien concentracions d'hemoglobina glucosilada superiors i la relació dels seus nivells d'albumina-creatinina en orina era superior; també eren més freqüents en els tractaments d'antihipertensius i d'insulina. Totes les diferències foren estadísticament significatives ( $p < 0,05$ ). Curiosament, la ingesta dietètica de vitamina D i calci va ser molt similar en ambdós grups de pacients. No es van observar diferències estadísticament significatives en els nivells sèrics de vitamina 25(OH)D ni en els altres paràmetres clínics i de laboratori dels pacients objecte d'estudi.

Es va mirar la relació entre la variable vitamina 25(OH)D i els paràmetres clínics i bioquímics dels pacients (taula 2). Per les variables contínues la correlació es va mostrar estadísticament significativa en l'HbA1c ( $p = -0,239$ ) i en la PTH ( $p = -0,287$ ) i en totes elles una relació negativa (correlació de Pearson). És a dir, per valors més elevats de vitamina 25(OH)D tenim valors més baixos de l'HbA1c i de la PTH. Per la variable IMC, tot i que la correlació no arriba a ser estadísticament significativa ( $p = 0,070$ ), també mostra una relació negativa ( $p = -0,194$ ). En la resta de variables contínues no es va observar una relació lineal amb la vitamina 25(OH)D. Per a les variables categòriques, únicament l'estació de l'any en la qual es va fer la recollida de mostra, va resultar estadísticament significativa; observant que a l'estiu s'obtenen valors més alts de vitamina 25(OH)D. De la resta de variables analitzades, els valors de vitamina 25(OH)D van ser més alts en els pacients actius en comparació amb els sedentaris (mitjanes de 23,3 i 18,3; respectivament) tot i que les diferències no varen ser estadísticament significatives.



Taula 1. Comparació de les característiques clíniques i bioquímiques de la mostra de pacients diabètics tipus 2, amb i sense retinopatia.

Característiques	No retinopatia (n = 44)	Retinopatia (n = 44)	Valor p
Home	22 (50%)	22 (50%)	1,000
Edat (anys)	58.9 (9.7)	58.8 (10.1)	0.991
Índex de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	31.9 (5.4)	32.4 (6.0)	0.690
Duració de la malaltia (anys)	<b>7.2 (5.5)</b>	<b>11.5 (7.5)</b>	<b>0.004</b>
Tabaquisme			0.638
Fumador	12 (27.3%)	13 (29.5%)	
Ex fumador	15 (34.1%)	11 (25.0%)	
No fumador	17 (38.6%)	20 (45.5%)	
Activitat física			1,000
Actiu	4 (9.1%)	4 (9.1%)	
Sedentari	40 (90.9%)	40 (90.9%)	
Hemoglobina glucosilada (%)	<b>7.6 (1.4)</b>	<b>8.5 (1.3)</b>	<b>0.002</b>
Colesterol total (mg/dL)	185.9 (38.1)	184.4 (32.8)	0.841
Triglicèrids (mg/dL)	140.8 (68.5)	144.5 (80.3)	0.914
Colesterol LDL (mg/dL)	110.9 (31.2)	107.7 (30.3)	0.627
Colesterol HDL (mg/dL)	47.7 (12.2)	49.3 (16.1)	0.592
Creatinina en sèrum (mg/dL)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.185
Quocient albúmina/creatinina en orina (mg/g)	<b>8.5 (5.8)</b>	<b>34.2 (48.8)</b>	<b>0.001</b>
Calci (mg/dL)	9.3 (0.3)	9.3 (0.3)	0.600
Fosfat (mg/dL)	3.5 (0.5)	3.5 (0.4)	0.636
Parathormona (pmol/L)	4.8 (1.4)	5.0 (2.0)	1.000
25(OH)D (ng/mL)	19.0 (7.3)	18.4 (8.8)	0.746
Deficiència de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL)	25 (56.8%)	25 (56.8%)	1.000
Deficiència severa de vitamina D (25(OH)D < 15 ng/mL)	13 (29.5%)	18 (40.9%)	0.265
Època de presa de mostra			0.150
Primavera	9 (20.5%)	16 (36.4%)	
Estiu	17 (38.65%)	8 (18.25%)	
Tardor	12 (27.3%)	13 (29.5%)	
Hivern	6 (13.6%)	7 (15.9%)	
Tractament amb insulina	<b>5 (11.4%)</b>	<b>22 (50.0%)</b>	<b>0.000</b>
Tractament hipolipemiant	26 (59.1%)	24 (54.5%)	0.667
Tractament antihipertensiu	<b>23 (52.3%)</b>	<b>33 (75.0%)</b>	<b>0.027</b>
Ingesta diària de vitamina D (mg)	4.3 (2.2)	3.9 (1.6)	0.335
Ingesta diària de calci (mg)	1121.5 (447.2)	1085.5 (463.6)	0.570

Les dades són mitjanes (desviació estàndard) o n (%), segons s'escaigui. HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>.

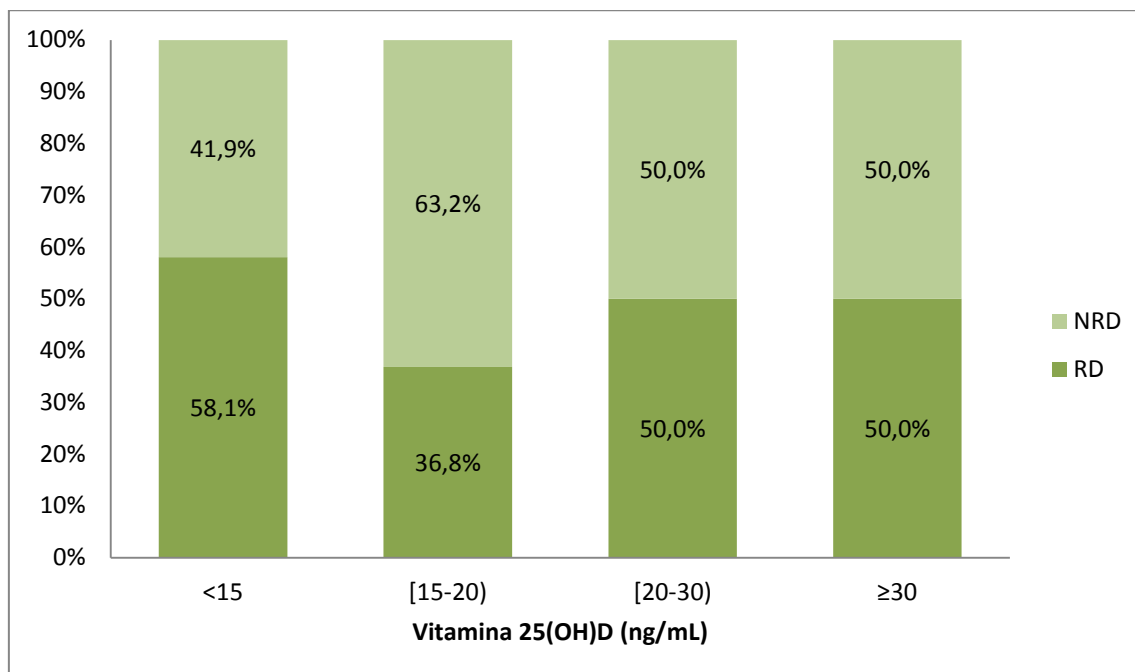
Taula 2. Relacions entre la variable vitamina D i la resta de variables clíniques i bioquímiques de la mostra de pacients diabètics tipus 2.

Característiques	Estadístic	25(OH)D (ng/mL)	Valor p
<b>Sexe (home/dona)</b>			0.413
Home	Mitjana (DE)	19,4 (8.0)	
Dona	Mitjana (DE)	18.0 (8.1)	
<b>Edat (anys)</b>	Correlació	0.074	0.491
<b>Índex de massa corporal (kg/m²)</b>	Correlació	-0.194	0.070
<b>Duració de la malaltia (anys)</b>	Correlació	0.042	0.700
<b>Tabaquisme</b>			0.165
Fumador	Mitjana (DE)	17.2 (7.8)	
Ex fumador	Mitjana (DE)	18.2 (6.8)	
No fumador	Mitjana (DE)	21.2 (9.1)	
<b>Activitat física</b>			0.094
Actiu	Mitjana (DE)	23.3 (5.0)	
Sedentari	Mitjana (DE)	18.3 (8.2)	
<b>Hemoglobina glucosilada (%)</b>	<b>Correlació</b>	<b>-0.239</b>	<b>0.025</b>
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	Correlació	-0.124	0.249
<b>Triglicèrids (mg/dL)</b>	Correlació	-0.058	0.593
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	Correlació	-0.109	0.310
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	Correlació	-0.056	0.604
<b>Creatinina en sèrum (mg/dL)</b>	Correlació	0.020	0.854
<b>Quocient albúmina/creatinina en orina (mg/g)</b>	Correlació	-0.141	0.191
<b>Calci (mg/dL)</b>	Correlació	0.072	0.503
<b>Fosfat (mg/dL)</b>	Correlació	0.106	0.325
<b>Parathormona (pmol/L)</b>	<b>Correlació</b>	<b>-0.287</b>	<b>0.007</b>
<b>Època de presa de mostra</b>			<b>0.007</b>
Primavera	Mitjana (DE)	16.9 (6.8)	
Estiu	Mitjana (DE)	23.8 (7.5)	
Tardor	Mitjana (DE)	17.6 (8.2)	
Hivern	Mitjana (DE)	14.8 (7.0)	
<b>Tractament amb insulina</b>			0.493
No	Mitjana (DE)	19.1 (7.8)	
Si	Mitjana (DE)	17.8 (8.7)	
<b>Tractament hipolipemiant</b>			0.443
No	Mitjana (DE)	19.5 (7.4)	
Si	Mitjana (DE)	18.2 (8.5)	
<b>Tractament antihipertensiu</b>			0.784
No	Mitjana (DE)	19.0 (7.2)	
Si	Mitjana (DE)	18.6 (8.6)	
<b>Ingesta diària de vitamina D (mg)</b>	Correlació	0.091	0.398
<b>Ingesta diària de calci (mg)</b>	Correlació	0.134	0.213

DE: desviació estàndard; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>.

Com es veu a la taula 1, encara que les concentracions de vitamina 25(OH)D eren menors en pacients amb retinopatia ( $19,0 \pm 7,3$  per a grup NDR i  $18,4 \pm 8,8$  per a grup RD), aquesta diferència no va ser estadísticament significativa ( $p=0,750$ ). Tampoc la freqüència de la deficiència de vitamina D, definida com concentracions sèriques de vitamina 25(OH)D per sota de 20 ng/ml, va ser significativa i resultà ser la mateixa per ambdós grups ( $p=1,000$ ). No obstant això, la prevalença de la retinopatia a nivells de deficiència severa de vitamina 25(OH)D ( $<15$  ng/ml) era superior a la dels nivells de deficiència compresos entre els 15 i els 20 ng/ml com es veu a la figura 1. A partir d'aquí, tot i que aquesta diferència no arribava a ser significativa (comparació entre el grup  $<15$  ng/ml i 15-20 ng/ml,  $p=0,145$ ), es va triar la concentració de 15 ng/ml com a nivell de tall per definir la deficiència de vitamina 25(OH)D. Llavors es van dividir els pacients en dos grups, els que presentaven un dèficit sever de vitamina 25(OH)D ( $<15$  ng/ml) i els que no. A continuació es van comparar tots els paràmetres clínics i bioquímics entre ambdós grups (taula 3). Basant-nos en aquesta classificació, la deficiència severa de vitamina 25(OH)D no estava relacionada amb el factor de risc retinopatia diabètica ( $p=0,265$ ), però sí estava relacionada amb la PTH ( $p=0,002$ ) i amb l'estació de presa de mostra ( $p=0,007$ ). Tot i observar-se diferències en els percentatges en el tractament amb insulina, aquestes no van arribar a ser estadísticament significatives ( $p=0,091$ ), com tampoc ho foren pel que fa a l'activitat física ( $p=0,158$ ).

Figura 1. Representació gràfica dels pacients amb o sense RD segons nivells de vitamina 25(OH)D



Taula 3. Comparació de característiques clíniques i bioquímiques de la mostra de pacients amb diabetis tipus 2 amb i sense dèficit sever de vitamina D.

Característiques	Dèficit sever de vitamina D (25(OH)D < 15 ng/mL) (n=31)	No dèficit sever de vitamina D (25(OH)D ≥ 15 ng/mL) (n=57)	Valor p
Grup amb retinopatia diabètica	18 (58.1%)	26 (45.6%)	0.265
Home	13 (41.9%)	31 (54.4%)	0.265
Edat (anys)	60.7 (9.5)	57.9 (10)	0.206
Índex de massa corporal (kg/m²)	33.6 (6.3)	31.4 (5.2)	0.135
Duració de la malaltia (anys)	10.7 (7.2)	8.5 (6.7)	0.109
Tabaquisme			0.200
Fumador	7 (22.6%)	19 (33.3%)	
Ex fumador	7 (22.6%)	18 (31.6%)	
No fumador	17 (54.8%)	20 (35.1%)	
Activitat física			0.158
Actiu	1 (3.2%)	7 (12.3%)	
Sedentari	30 (96.8%)	50 (87.7%)	
Hemoglobina glucosilada (%)	<b>8.4 (1.6)</b>	<b>7.8 (1.3)</b>	<b>0.096</b>
Colesterol total (mg/dL)	190.4 (36.3)	182.3 (34.8)	0.310
Triglicèrids (mg/dL)	151.0 (73.2)	138.1 (75.0)	0.328
Colesterol LDL (mg/dL)	113.0 (31.8)	107.3 (30.1)	0.408
Colesterol HDL (mg/dL)	49.2 (16.3)	48.1 (13.1)	0.734
Creatinina en sèrum (mg/dL)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.704
Quocient albúmina/creatinina en orina (mg/g)	27.3 (49.2)	18.1 (28.0)	0.688
Calci (mg/dL)	9.3 (0.3)	9.3 (0.3)	0.273
Fosfat (mg/dL)	3.5 (0.4)	3.5 (0.5)	0.660
Parathormona (pmol/L)	<b>5.7 (2.0)</b>	<b>4.4 (1.4)</b>	<b>0.002</b>
Època de presa de mostra			<b>0.007</b>
Primavera	12 (38.7%)	13 (22.8%)	
Estiu	2 (6.4%)	23 (40.4%)	
Tardor	10 (32.3%)	15 (26.3%)	
Hivern	7 (22.6%)	6 (10.5%)	
Tractament amb insulina	<b>13 (41.9%)</b>	<b>14 (24.6%)</b>	<b>0.091</b>
Tractament hipolipemiant	19 (61.3%)	31 (54.4%)	0.532
Tractament antihipertensiu	22 (71.0%)	34 (59.6%)	0.292
Ingesta diària de vitamina D (mg)	3.79 (2.26)	4.28 (1.72)	0.251
Ingesta diària de calci (mg)	1041.3 (469.6)	1137.4 (444.6)	0.345

Les dades són mitjanes (desviació estàndard) o n (%), segons s'escaigui. HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>

A partir de l'anàlisi bivariant de la deficiència severa de vitamina 25(OH)D, vam fer una anàlisi multivariant (taula 4) per veure si aquestes variables que estaven relacionades de forma bivariada (en negreta a la taula 3) ho continuaven estant de forma multivariada. Els resultats obtinguts mostren que no hi ha associació

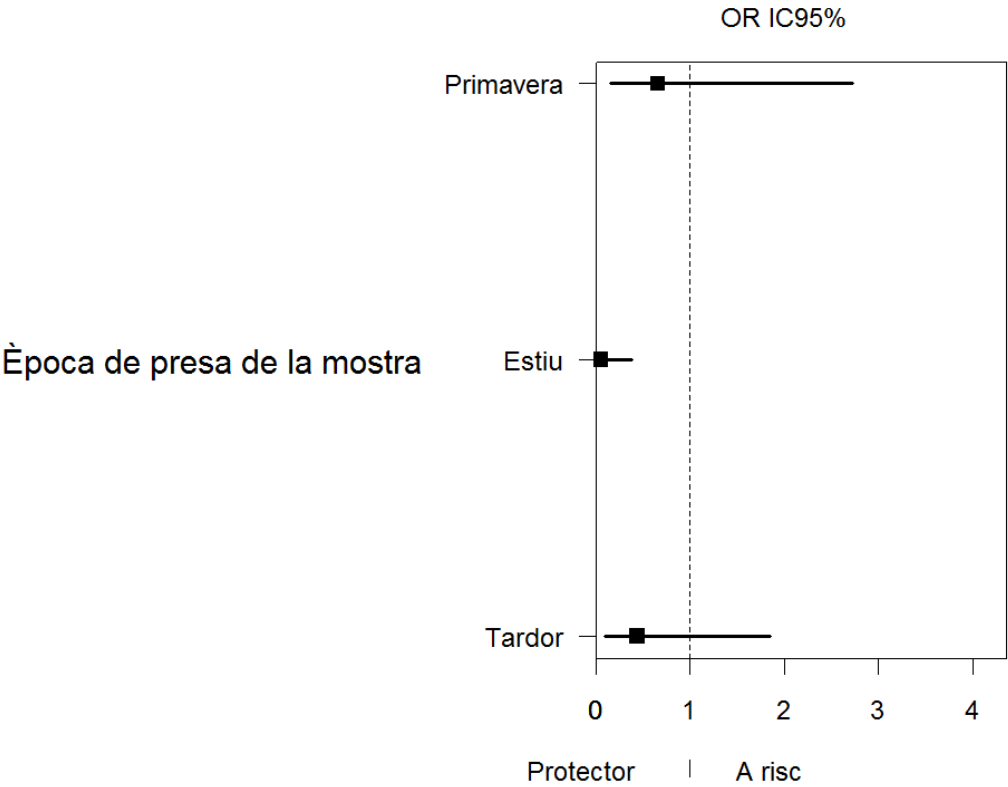
significativa entre la vitamina 25(OH)D i la retinopatia, com tampoc amb el tractament amb insulina ni amb la HbA1c. Únicament es mostra que hi ha relació estadísticament significativa amb l'estació de presa de mostra. Podem observar que hi ha un OR de 0,662; 0,058 i 0,441 que indica que la primavera, l'estiu i la tardor, respectivament, són estacions més protectores de presentar dèficit sever de vitamina 25(OH)D respecte a l'hivern. En la figura 2 es representen gràficament els OR del model final de regressió logística i veiem clarament que els valors inferiors a 1 indiquen que les categories de la presa de mostra (primavera, estiu i tardor) actuen com a protector de presentar dèficit sever de vitamina 25(OH)D respecte de l'hivern.

Taula 4. Regressió logística del dèficit sever de vitamina D.

Variable	$\beta$ (ES)	Valor p	OR	IC 95%
<b>Constant</b>	-1.358 (1.615)	0.400		
<b>Retinopatia (RD vs NRD)</b>	-0.399 (0.580)	0.492	0.671	0.216-2.091
<b>Hemoglobina glucosilada (%)</b>	0.197 (0.195)	0.312	1.218	0.831-1.784
<b>Tractament amb insulina (Si vs No)</b>	0.978 (0.618)	0.114	2.659	0.792-8.928
<b>Època de presa de mostra</b>				
<b>Primavera vs hivern</b>	-0.412 (0.722)	0.568	0.662	0.161-2.727
<b>Estiu vs hivern</b>	-2.856 (0.975)	0.003	0.058	0.009-0.389
<b>Tardor vs hivern</b>	-0.818 (0.732)	0.264	0.441	0.105-1.854
<b>Multivariable</b>				
<b>Constant</b>	0.154 (0.556)	0.782		
<b>Època de presa de mostra</b>				
<b>Primavera vs hivern</b>	-0.234 (0.685)	0.733	0.791	0.206-3.032
<b>Estiu vs hivern</b>	-2.596 (0.924)	0.005	0.075	0.012-0.456
<b>Tardor vs hivern</b>	-0.560 (0.690)	0.417	0.571	0.148-2.210

ES: Error estàndard; IC: Interval de confiança

Figura 2. OR i IC 95% del model final de regressió logística



## 5. Discussió

---

En aquest estudi pilot, com en estudis anteriors que havien comparat subjectes amb i sense RD, les persones amb retinopatia feia més temps que eren diabètics, tenien concentracions d'hemoglobina glicosilada superiors i la relació dels seus nivells d'albumina-creatinina en orina era superior; també eren més freqüents en els tractaments antihipertensius i d'insulina<sup>19,32,33</sup>. Zhong *et al.* havien trobat que la duració de la diabetis i els nivells d'HbA1c s'associen amb un increment del risc de RD en pacients xinesos afectats de DM2. Azizi-Soleiman *et al.* havien definit com a predictors positius de la RD els nivells d'HbA1c, la duració de la diabetis, el sexe (home), la glucosa basal, la pressió sistòlica i la proteïnúria.

La ingesta dietètica de vitamina D i calci va ser molt similar en ambdós grups de pacients, i tampoc era gaire diferent entre el grup que presentava deficiència severa de vitamina 25(OH)D i el que no. Heaney *et al.* van mostrar que la quantitat diària de vitamina D que s'obté de les fonts dietètiques té un efecte mínim sobre els nivells de 25(OH)D en sèrum<sup>34</sup>.

En aquest estudi pilot no es va trobar cap associació entre la presència de RD i la deficiència de vitamina 25(OH)D, ni la deficiència severa d'aquesta vitamina. Aquest resultat està en línia amb estudis previs que no troben aquesta associació en malalts amb DM2<sup>20,35,36</sup>, però contradiu altres estudis. Dels primers, Aksoy *et al.* van trobar que la severitat de la retinopatia diabètica estava negativament relacionada amb els nivells sèrics de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>18</sup>. Després, aquest resultat fou recolzat per altres estudis amb adults amb diabetis tipus 2<sup>16,17,19,22,23</sup>, i nens, adolescents<sup>14</sup> i joves amb diabetis tipus 1<sup>13</sup>. L'evidència recent indica possibles propietats antiinflamatòries i antiangiogèniques de la vitamina D, així com el seu possible paper en la regulació de les funcions cel·lulars com ara la diferenciació, proliferació i apoptosi en els teixits diana, incloent el teixit endotelial vascular. Les dades dels models animals recolzen el paper causal de la deficiència de vitamina D en la retinopatia proliferativa. En aquests models biològics sembla que nivells elevats de vitamina estan associats amb taxes més baixes d'angiogènesis<sup>9-11</sup>.



La vitamina  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , un cop en el nucli d'una cèl·lula de teixit diana, s'associa amb la proteïna coneguda com "Vitamin D receptor" (VDR) i, un cop juntes, s'inicia la cascada d'interaccions moleculars que modulen la transcripció de gens específics. Ren *et al.*, en un estudi amb rates, dona evidència científica de l'efecte preventiu de la vitamina  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  en el desenvolupament de la RD, ja que aquesta vitamina disminueix el factor de creixement endotelial vascular (VEGF) i també la replicació de cèl·lules llises del múscul<sup>8,12</sup>; redueix la resposta vascular mitogènica a factors estimuladors com la trombina i el factor de creixement derivat de plaquetes (PDGF). La vitamina  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , fins i tot, prevé dels efectes negatius dels productes finals de la glicació avançada (AGE) en cèl·lules endotelials<sup>37</sup> i redueix la proliferació de limfòcits i la producció de citocina<sup>38</sup>. Aquests canvis comporten un perfil de citocines menys inflamatori. Així mateix redueix la producció i l'activitat de les metalloproteïnases de la matriu extracel·lular com enzims involucrats en el trencament de plaques d'ateroma i inducció de trombosis<sup>39</sup>. Com que en aquest estudi no es van analitzar els factors de risc genètics, no podem excloure la possibilitat de que els polimorfismes del gen VDR siguin un factor de confusió per als altres factors que contribueixen a la retinopatia en els adults amb DM2.

És conegut que un mal control glucèmic és un risc per al desenvolupament i progressió de la retinopatia diabètica. Hi ha evidències de que uns nivells òptims de vitamina  $25(\text{OH})\text{D}$  són necessaris per la secreció i funció apropiades de la insulina<sup>21,24,40</sup>. És possible que la insuficiència de vitamina  $25(\text{OH})\text{D}$  en els pacients diabètics afecti adversament en el control de la glucèmia i agreugi la retinopatia diabètica. En concordança amb les troballes de Hutchinson *et al* en el estudi basat en la població de Tromsø<sup>41</sup>, en el nostre estudi també es va trobar una relació negativa entre la vitamina  $25(\text{OH})\text{D}$  i el nivell d'HbA1c, o sigui que, per nivells més baixos de vitamina  $25(\text{OH})\text{D}$  s'obtenen valors de l'HbA1c més elevats, però no s'observa relació amb el tractament amb insulina. Al comparar els pacients amb dèficit sever de vitamina  $25(\text{OH})\text{D}$  i els que no, el percentatge de pacients que reben tractament amb insulina és notablement, però no estadísticament significatiu, superior en els pacients que presenten dèficit sever de vitamina  $25(\text{OH})\text{D}$  (41.9% vs. 24.6%,  $p=0,091$ ) i el nivell d'HbA1c també és superior en els pacients amb dèficit sever de la vitamina (8,4

vs 7,8) però no arriba a ser estadísticament significatiu ( $p=0,096$ ). Cal dir que un estudi de revisió recent no troba evidències de cap efecte de la suplementació amb colecalciferol sobre l'homeòstasi de la glucosa o la prevenció de la diabetis<sup>42</sup>.

La deficiència de vitamina 25(OH)D pot incrementar la resistència a la insulina per efectes sobre els receptors d'insulina, induint inflamació sistèmica i obesitat<sup>43-46</sup>. En aquesta línia sobre l'obesitat, en l'estudi que ens ocupa es va observar una relació negativa entre els nivells de vitamina 25(OH)D i l'IMC dels pacients, però no va arribar a ser estadísticament significativa. S'ha mostrat que l'obesitat afecta als nivells de 25(OH)D, possiblement a través de la captura de vitamina en els dipòsits de greix<sup>47</sup>.

La vitamina 1,25(OH)<sub>2</sub>D és un regulador negatiu de la biosíntesi de la renina<sup>48</sup>. Aquest fet té efectes beneficiosos sobre el control de la pressió arterial. El nostre estudi no va mostrar cap associació entre la deficiència de vitamina 25(OH)D i el tractament antihipertensiu.

La concentració sèrica de PTH estava inversament relacionada amb la concentració sèrica de vitamina 25(OH)D i era superior en el grup de pacients que presentaven un dèficit sever de vitamina D que en aquells que no ( $p=0,002$ ) tal com cabia esperar pel paper d'ambdues substàncies en la homeòstasi del calci<sup>49</sup>. Al ronyó, la PTH, a més d'augmentar la reabsorció de calci procedent del filtrat sanguini i disminuir la de fosfat, estimula la hidroxilasa renal, responsable de la producció d'1,25(OH)<sub>2</sub>D a partir d'25(OH)D, que intensifica l'absorció intestinal de calci. La hipovitaminosi D es manifesta amb augment de la secreció de PTH<sup>50</sup>.

Hi ha associació significativa entre la vitamina 25(OH)D i l'estació de presa de mostra. A la primavera, a l'estiu i a la tardor hi ha menys risc de tenir dèficit sever de vitamina respecte a l'hivern. Altres estudis<sup>49;51-53</sup> han mostrat que durant els mesos d'hivern el nombre de pacients que presentaven un nivell de vitamina 25(OH)D baix era superior al nombre de pacients que el presentaven durant els mesos d'estiu i tardor. Al present estudi, les categories de la presa

de mostra (primavera, estiu i tardor) actuen com a protector de presentar dèficit sever de vitamina 25(OH)D respecte a l'hivern.

Les limitacions del nostre estudi foren una mida mostral petita i un disseny descriptiu transversal que no esquiva la casuística.

## 6. Conclusió

---

Aquest estudi no troba cap associació entre els nivells de 25(OH)D en sang i la retinopatia diabètica en pacients amb DM2 sense altra complicació vascular coneguda. Donada la recent evidència del rol de la vitamina D en la salut vascular, caldran estudis de mida mostral més ampla i amb disseny observacional prospectiu per avaluar la influència d'aquesta vitamina en el desenvolupament de la retinopatia diabètica. A més, també són necessaris estudis per valorar si els tractaments per pal·liar la insuficiència de vitamina D alenteixen la progressió d'aquesta malaltia.

## 7. Bibliografía

---

- <sup>1</sup> ONCE. Datos visuales y sociodemográficos de los afiliados a la ONCE; 2014. Disponible a: <http://www.once.es/new/afiliacion/datos-estadisticos>
- <sup>2</sup> Vila L, Viguera J, Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España. *Epidemiología y prevención. Endocrinol Nutr.* 2008;55(10):459-75
- <sup>3</sup> Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M. Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo II: Cambios observados en una población entre los años 1993 y 2005, tras los nuevos criterios diagnósticos y un mayor control de los pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007; 82(4):209-218
- <sup>4</sup> Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, *et al.* Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *International Journal of Clinical Practice.* 2012;66(3):289-298.
- <sup>5</sup> Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1535-1541.
- <sup>6</sup> Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev.* 1995;16(2):200-257
- <sup>7</sup> Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S116-24.
- <sup>8</sup> Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000;87(3):214-220.
- <sup>9</sup> Suzuki T, Sano Y, Kinoshita S. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Langerhans cell migration and corneal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(1):154-158.
- <sup>10</sup> Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL. Antiproliferative effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology.* 2002;143(7):2508-2514.
- <sup>11</sup> Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM, Sheibani N. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(5):2327-34.
- <sup>12</sup> Ren Z, Li W, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- $\beta_1$  in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(3):474-80.
- <sup>13</sup> Shimo N, Yasuda T, Kaneto H, Katakami N, Kuroda A, Sakamoto F *et al.* Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(2):e41-3.
- <sup>14</sup> Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S, Lloyd M *et al.* Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1400-1402.
- <sup>15</sup> Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1081-1085.

- <sup>16</sup> Zoppini G, Galletti A, Targher G, Brangani C, Pichiri I, Trombetta M. Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a high prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000058
- <sup>17</sup> Bajaj S, Singh RP, Dwivedi NC, Singh K, Gupta A, Mathur M. Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;18(4):537-541
- <sup>18</sup> Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, Baykal O, Avci B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clinical Biochemistry*. 2000; 33(1): 47-51
- <sup>19</sup> Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocrine Practice*. 2012;185-193.
- <sup>20</sup> Patrick PA, Visintainer PF, Shi Q, Weiss QA, Brand D. Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus. *Archives of Ophthalmology*. 2012; 130(6): 756-760
- <sup>21</sup> Ahmadieh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinology*. 2013;2013: 641098. doi:10.1155/2013/641098.
- <sup>22</sup> Jee D, do Han K, Kim EC. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative korean population. *PLoS ONE* 2014;9(12):e115199. doi:10.1371/journal.pone.0115199
- <sup>23</sup> He R, Shen J, Liu F, Zeng H, Li L, Yu H *et al*. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2014;31(12):1657-1664.
- <sup>24</sup> Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Salomone E, Pontecorvi A *et al*. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes?. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(4):337-48.
- <sup>25</sup> De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):69-77.
- <sup>26</sup> González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E *et al*. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011;65:321-328.
- <sup>27</sup> Alcubierre N, Rubinat E, Traveset A, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Jurjo C *et al*. A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health Qual Life Outcomes*. 2014, 12:131.
- <sup>28</sup> Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M *et al*. Proposed internacional clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales, *Ophtalmology* 2003, 110(9):1677-1682.
- <sup>29</sup> Bernstein S, Moravia A, Sloutskis D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health* 1999, 89(6):862-867.
- <sup>30</sup> Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García-de-la-Hera M, Granado F, Young IS *et al*. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutrition Journal* 2013, 12(26):1186-1475.
- <sup>31</sup> US Department of Agriculture: Agricultural Research Service. “USDA National Nutrient Database for Standard Reference”, <http://ndb.nal.usda.gov/>. Consultada el 7 de març de 2015.

- <sup>32</sup> Zhong X, Du Y, Lei Y, Liu N, Guo Y, Pan T. Effects of vitamin D receptor gene polymorphism and clinical characteristics on risk of diabetic retinopathy in Han Chinese type 2 diabetes patients. *Gene* 2015; 566(2):212-216.
- <sup>33</sup> Azizi-Soleiman F, Heidari-Beni M, Ambler G, Omar R, Amini M, Hosseini SM. Iranian risk model as a predictive tool for retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2015; pii: S1499 -2671(15)00324-X. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.01.290.
- <sup>34</sup> Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *J. Am J Clin Nutr.* 2003; 77(1):204-210.
- <sup>35</sup> Bonakdaran S, Shoeibi N. Is there any correlation between vitamin D insufficiency and diabetic retinopathy? *International Journal of Ophthalmology.* 2015;8(2):326-331.
- <sup>36</sup> Reddy GB, Sivaprasad M, Shalini T, Satyanarayana A, Seshacharyulu M, Balakrishna N *et al.* Plasma vitamin D status in patients with type 2 diabetes with and without retinopathy. *Nutrition* 2015; 31(7-8):959-63.
- <sup>37</sup> Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, Bernheim J, Klein O, Green J *et al.* Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 May;294(5):F1059-64.
- <sup>38</sup> Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006. 186(1):20-8.
- <sup>39</sup> Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D *et al.* Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM.* 2002; 95(12):787-96.
- <sup>40</sup> Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC *et al.* Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects<sup>1,2,3,4</sup>. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(3): 524–530.
- <sup>41</sup> Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(5):935-42.
- <sup>42</sup> Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL *et al.* Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10):3551-60.
- <sup>43</sup> Taheri E, Saedisomeolia A, Djalali M, Qorbani M, Madani Civi M. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D concentration and obesity in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders.* 2012;11:16.
- <sup>44</sup> Bardini G, Giannini S, Romano D, Rotella CM, Mannucci E. Lipid accumulation product and 25-OH-vitamin D deficiency in type 2 diabetes. *Rev Diabet Stud* 2013, 10(4):243-251
- <sup>45</sup> Sung CC(1), Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012:634195.
- <sup>46</sup> Grineva E, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina I. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY).* 2013;5(7):575-581.
- <sup>47</sup> Vashi PG, Lammersfeld CA, Braun DP, Gupta D. Serum 25-hydroxyvitamin D is inversely associated with body mass index in cancer. *Nutrition Journal.* 2011;10:51.

- <sup>48</sup> Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):387-392.
- <sup>49</sup> Fernández A, Donnay S, Beamud M. Cambios estacionales de las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes atendidos en un Centro de Salud. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2012; (2):63-68.
- <sup>50</sup> Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266-81.
- <sup>51</sup> Pasco JA, Henry M J, Kotowicz MA, Sanders KM, Seeman E, Pasco JR *et al.* Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 752–758. doi: 10.1359/jbmr.040125
- <sup>52</sup> McKinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat and season with vitamin D status among young women: a cross-sectional study. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 535–54.
- <sup>53</sup> Maeda SS, Saraiva GL, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Corrêa MP *et al.* Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in São Paulo, Brazil: The São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). *Dermato-endocrinology.* 2013;5(1):211-217.